

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 49/00, 31/60		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/52616 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. November 1998 (26.11.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/01288 (22) Internationales Anmeldedatum: 4. Mai 1998 (04.05.98)		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, HU, JP, KR, NO, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 197 21 947.0 21. Mai 1997 (21.05.97) DE (71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): INSTITUT FÜR DIAGNOSTIKFORSCHUNG GMBH AN DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN [DE/DE]; Spandauer Damm 130, D-14050 Berlin (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): KRESSE, Mayk [DE/DE]; Joachim-Friedrich-Strasse 1, D-10711 Berlin (DE). PFEFFERER, Detlev [DE/DE]; Jörstrasse 7, D-13505 Berlin (DE). LAWACZEK, Rüdiger [DE/DE]; Beyschlagstrasse 8 c, D-13503 Berlin (DE). WAGNER, Susanne [DE/DE]; (DE). TAUPITZ, Matthias [DE/DE]; Winterfeldstrasse 83, D-10781 Berlin (DE). MIYAZAWA, Tomoaki [JP/JP]; Nihon Schering KK, 6-64, Nishimigashara 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532 (JP).			
(74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Postdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).			
<p>(54) Title: NONSTEROIDAL ANTIRHEUMATIC AGENTS OR THROMBOCYTE-AGGLUTINATION INHIBITORS TO IMPROVE REPRESENTATION OF VESSELS, LYMPH NODES AND BONE MARROW WITH PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING PARTICLES, VESICLES OF POLYMERS</p> <p>(54) Bezeichnung: NICHTSTEROIDALE ANTIRHEUMATIKA ODER THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER ZUR VERBESSERUNG DER GEFÄSS-, LYMPHKNOTEN- UND KNOCHENMARKDARSTELLUNG MIT PHARMAZEUTISCHEM ZUBEREITUNGEN, DIE PARTIKEL, VESIKEL ODER POLYMERE ENTHALTEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a pharmaceutical preparation containing at least one particulate, vesicular or polymer diagnostic reagent combined with at least one nonsteroidal antirheumatic agent and/or thrombocyte-agglutination inhibitor. The invention also describes the possibility of improving the concentration and homogeneity of contrast media distribution of particles, vesicles or polymers in pharmaceutical preparations in lymph nodes by combining the particular vesicular or polymer contrast media with non steroidal antirheumatic agents or thrombocyte-agglutination inhibitors. This combination results in an extended residence time in the vascular area (longer blood half time period) so that the use thereof as contrast media in diagnostic representation of the vascular system is also improved. In order to improve the diagnostic value of iron oxides as a result of improved concentration in lymph nodes or extended blood half time periods, it makes little difference if the non-steroidal antirheumatic agent of the thrombocyte-agglutination inhibitor is administered shortly before applying the contrast medium or together with a pharmaceutical preparation. According to the invention, the application can occur in an inverse order.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein partikuläres, vesikuläres oder polymeres Diagnostikum in Kombination mit mindestens einem nichtsteroidalen Antirheumatikum und/oder Thrombozytenaggregationshemmer. Die Erfindung beschreibt somit eine neue Möglichkeit, nach intravenöser Injektion die Anreicherung und die Homogenität der Kontrastmittelverteilung von Partikeln, Vesikeln oder Polymeren in pharmazeutischen Zubereitungen in Lymphknoten zu verbessern, indem die partikulären, vesikulären oder polymeren Kontrastmittel kombiniert mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder der Thrombozytenaggregationshemmer gegeben werden. Diese Kombination führt zudem zu einer Verlängerung der Verweildauer im Vasaalraum (längere Bluthalbwertszeit), so dass auch die Anwendung als Kontrastmittel in der diagnostischen Darstellung des Gefäßsystems verbessert wird. Für die Verbesserung des diagnostischen Nutzens der Eisenoxide durch die verbesserte Anreicherung in den Lymphknoten oder die Verlängerung der Bluthalbwertszeit ist es dabei unerheblich, ob das nichtsteroidale Antirheumatikum oder der Thrombozytenaggregationshemmer kurz vor der Kontrastmittelapplikation oder aber zusammen in einer pharmazeutischen Zubereitung verabreicht wird. Erfindungsgemäß kann die Applikation auch in umgekehrter Reihenfolge erfolgen.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

5 **Nichtsteroidale Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmer zur Verbesserung der Gefäß-, Lymphknoten- und Knochenmarkdarstellung mit pharmazeutischen Zubereitungen, die Partikel, Vesikel oder Polymere enthalten**

Beschreibung

10

Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein partikuläres, vesikuläres oder polymeres Diagnostikum in Kombination mit mindestens einem nichtsteroidalen Antirheumatikum
15 und/oder Thrombozytenaggregationshemmer.

Partikuläre, vesikuläre oder polymere Wirkstoffe oder Arzneistoffträgersysteme werden seit vielen Jahren in der pharmazeutischen Technologie bearbeitet. Zur Zeit werden 20 eine Vielzahl dieser sogenannten modernen Arzneiformen für die therapeutische Anwendung untersucht. Allen Ansätzen gemeinsam ist das Bestreben, durch die pharmazeutisch-technologische Entwicklungsarbeit Verfahren zur Überführung eines pharmazeutischen Wirkstoffs in eine 25 Arzneiform zu finden, die nicht nur bequem zu applizieren ist, sondern auch die Gewähr bietet, daß der Wirkstoff nach der Applikation therapiegerecht freigesetzt wird. Dadurch soll am Wirkungsort ein für die Therapie optimaler Konzentrationsverlauf erreicht werden [Müller,
30 RH, Hildebrand, GE; Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen; Wiss. Verlagsges. mbH Stuttgart (1997)]. Ungeachtet des Potentials und der extremen Anzahl wissenschaftlicher Publikationen zu Drug Delivery Systemen, z. B. allein über 1500 Publikationen zum Stichwort Liposomen
35 in den letzten 5 Jahren (Quelle: Medline), führten nur sehr wenige Ansätze tatsächlich zu einer Zulassung. In

den USA wurden vereinzelt intravenös injizierbare Präparationen zugelassen (z. B. AmBisome, DaunoXome, Doxil, Abelcet), während in Europa - neben wenigen topischen liposomal verkapselten Arzneimitteln - nur ein einziges 5 intravenöses Arzneimittel zugelassen wurde (Impfstoff gegen Hepatitis A, Epaxal-Berna). Neben der Entwicklung neuer Arzneiformen für therapeutische Ansätze wurden partikuläre Trägersysteme (z. B. Gadolinium- oder Iod haltige Liposomen) oder partikuläre Wirkstoffe (z. B. 10 Magnetite, Eisenoxide) auch für diagnostische Fragestellungen untersucht.

Ein wesentliches Hindernis für den entscheidenden Durchbruch aller partikulären, vesikulären oder polymeren 15 Wirkstoffe oder Trägersysteme ist die Tatsache, dass alle diese Systeme aufgrund ihres partikulären Charakters von den Zellen des mononukleären phagozytierenden Systems (MPS), also vorwiegend der Kupfer-Zellen in der Leber, erkannt und aus dem Blutkreislauf eliminiert werden. 20 Durch die schnelle Elimination (irreversibel) können therapeutische Ziele außerhalb der Leber und Milz nur schwer erreicht werden bzw. therapeutische Arzneistoffkonzentrationen werden nicht erreicht. So ist z. B. eine gezielte Akkumulation niedermolekularer Arzneistoffe 25 in den Lymphknoten nicht möglich. Auch Ansätze zur kontrollierten Wirkstofffreigabe sind bei (zu) schneller Aufnahme in die MPS Zellen von vornherein zum Scheitern verurteilt. Darüber hinaus ist eine hohe lokale Konzentration - z.B. >90% der applizierten Dosis 30 akkumulieren in den Kupfer'schen Sternzellen, die wiederum nur 2% der Leberzellen darstellen - des Partikel-Wirkstoff Komplexes toxikologisch äußerst problematisch.

Besonders deutlich wird die Problematik partikulärer Kontrastmittel am Beispiel der Eisenoxide für die MR-Tomographie.

- 5 In der Literatur sind zahlreiche Verfahren zur Herstellung von Eisenoxiden mit superparamagnetischen Eigenschaften beschrieben. Für die Partikel im Mikrometerbereich wurden biotechnische Anwendungen vorgeschlagen [Schröder U, Mosbach K; WO 83/01738 oder Schröder U; WO
10 83/03426] oder auch schon die *in vivo* Verwendung in Diagnostik oder Therapie beansprucht [Widder KJ, Senyei AE; US 4,247,406 oder Jacobsen T, Klaveness J; WO 85/04330]. Für medizinisch-diagnostische Ansätze werden jedoch heutzutage nur noch die Partikel im Nanometerbereich
15 beschrieben. Auch der Nanometerbereich lässt sich je nach der bevorzugten Verwendung in "große" (ca. > 50 nm Gesamtdurchmesser) und "kleine" (ca. < 50 nm Gesamt-durchmesser) Partikel unterteilen. Hauptanwendungsgebiet der großen Nanometerpartikel ist heute die Anwendung in
20 der MR-Diagnostik von Leber und Milz, da Partikel dieser Größenordnung schnell und nahezu vollständig von den Makrophagen dieser Organe aufgenommen werden [Kresse M, Pfefferer D, Lawaczeck R; EP 516,252 A2 oder Groman EV, Josephson L; US 4,770,183]. Darüberhinaus wurden Vorschläge für die Verwendung als Verstärkersubstanzen in
25 der klinischen Hyperthermie gemacht [Hasegawa M, Hirose K, Hokukoku S, et al.; WO 92/22586 A1 und Gordon RT; US 4,731,239].
- 30 Bei nahezu allen derzeit für medizinische Anwendungen vorgeschlagenen Partikeln handelt es sich um Eisenoxide, die in Anwesenheit von Dextran als Stabilisatorsubstanz hergestellt werden [Bacic G, Niesmann MR, Magin RL et al.; SMRM - Book of abstracts 328; 1987; Ohgushi M, Nagayama K, Wada A et al.; J. Magnetic Resonance 29; 599-601; 1978; Pouliquen D, Le Jeune JJ, Perdrisot R et al.;
- 35

Magnetic Resonance Imaging 9; 275-283; 1991 oder Ferrucci JT und Stark DD; AJR 155; 311-325; 1990], beschrieben wurde aber auch die Verwendung anderer Polysaccharide wie Arabinogalactan [Josephson L, Groman EV, Menz E et al; 5 Magnetic Resonance Imaging 8; 616-637; 1990], Stärke [Fahlvik AK, Holtz E, Schroder U et al; Invest. Radiol. 25; 793-797; 1990], Glycosaminoglycanen [Pfefferer D, Schimpfky C, Lawaczeck R; SMRM - Book of abstracts 773; 1993], oder auch von Proteinen [Widder DJ, Grief WL, Widder KJ et al.; AJR 148; 399-404; 1987].
10

Ein wichtiger Schritt in der weiteren Entwicklung zu einer zielgerichteteren Anwendung geht auf Weissleder und Papisov [Weissleder R; Papisov MI; Reviews of Magnetic 15 Resonance in Medicine 4; 1-20; 1992] zurück, die zeigen konnten, daß die "targetability" der magnetischen Eisenoxide sich umgekehrt zur Partikelgröße verhält. Problematisch ist in diesem Zusammenhang, daß bei zu kleinen Partikelgrößen die Wirksamkeit (MR-Effekt) der Partikel abnimmt. Die Herstellung besonders kleiner magnetischer 20 Eisenoxide ohne Fraktionierungsschritte wurde kürzlich beschrieben [Hasegawa M, Ito Y, Yamada H, et al.; WO94/03501]. Für besonders kleine Partikel, MION's, wurden auch schon Experimente zum "functional imaging" 25 publiziert, bei denen die Dextran-Hülle der Partikel (magnetische Label) mit Periodat oxidiert und anschließend mit spezifischen Molekülen gekoppelt wurden (Antimyosin; polyklonaler Antikörper) [Weissleder R, Lee AS, Khaw BA et al.; Radiology 182; 381-385; 1992 oder Weissleder R, Lee AS, Fishman A et al.; Radiology 181; 30 245-249; 1991].

Die genauen Synthesebedingungen wie Art der Eisensalze, Temperatur, Hüllpolymer (Stabilisator), Titrationsgeschwindigkeit, Alkaliwahl, Reinigung usw. beeinflussen 35 die chemisch-physikalischen Eigenschaften und damit die

pharmazeutisch-galenische Qualität und letztendlich den medizinischen Nutzen.

Der diagnostische Nutzen für einen klinischen Einsatz der
5 Eisenoxide in spezifischen Indikationen (außerhalb von Leber und Milz), wie z. B. der MR-Lymphographie, kann z. Zt. noch nicht abschließend beurteilt werden, da für eine klinische Anwendung die Anreicherung und die Homogenität der Verteilung bisher unzureichend erscheint [Taupitz, M
10 et al.; SMRM - Book of abstracts 500; New York; USA; 1993].

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die vorgenannten Nachteile des Standes der Technik zu beseitigen.

15 Überraschend wurde gefunden, daß sich die Lymphknotenareicherung parenteral applizierter Partikel durch die zusätzliche oder kombinierte Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmern drastisch erhöht. Zusätzlich wurde beobachtet, daß sich nicht nur die absolute Anreicherung, sondern auch die Homogenität der Anreicherung über unterschiedliche Lymphknoten, z. B. periphere und zentrale Lymphknoten, verbessert.

25 Ein weiterer positiver Effekt der zusätzlichen bzw. kombinierten Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmern ist die dramatische Verlängerung der Blut-/Plasmahalbwertszeit. Durch die Kombination mit bzw. den Zusatz von nichtsteroidaler Antirheumatika oder von Thrombozytenaggregationshemmern zu pharmazeutischen Zubereitungen, die partikuläre, vesikuläre oder polymere Bestandteile oder Arzneistoffträger enthalten, läßt sich damit die Verwendung dieser Systeme 30 in der Diagnostik (Lymphknotendiagnostik, Knochenmarksdiagnostik, Gefäßdarstellung) oder auch in der Therapie 35

(z. B. Zytostatikabehandlung inoperabler Lymphknotenmetastasen, kontrollierte Wirkstofffreisetzung) verbessern bzw. erstmals nutzen.

5 Gegenstand der Erfindung ist daher eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein partikuläres, vesikuläres oder polymeres Diagnostikum in Kombination mit mindestens einem nichtsteroidalen Antirheumatikum und/oder Thrombozytenaggregationshemmer.

10

Als nichtsteroidale Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmer im Sinne der Erfindung gelten insbesondere die Derivate der Salicylsäure, z. B. Salicylamid, Acetylsalicylsäure, D,L-Lysin-mono-acetylsalicylat,

15 Ethenzamid, die Derivate der Anthranilsäuren: z. B. Mefenaminsäure, Flufenaminsäure oder deren Analoge, z. B. Nifluminsäure, die Anilide, z. B. Phenacetin, Paracetamol, Bucetin, die Klasse der Pyrazolin-5-one und der Pyrazolidin-3,5-dione, z. B. Phenazon, Propylphenazon, 20 Aminophenazon, Noramidopyrin-methansulfonat-Natrium, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Bumadizon, Azapropazon und Arzneistoffe aus der Klasse der Indolylessigsäure-Derivate, z. B. Indometacin, der Phenylessigsäure-Derivate: Diclofenac und der 2-Arylpropionsäure-Derivate: Naproxen.

25 Zu den Thrombozytenaggregationshemmern werden neben einigen der o. g. Vertreter, wie z. B. Acetylsalicylsäure, auch Dextran, Dextransulfat, Carboxydextran und Heparin oder Heparinoide sowie aggregationshemmende Prostaglandine und Stoffe aus der Klasse der Antiofibronolytika, z. B. e-Aminocapronsäure, 4-Aminomethylbenzoësäure, Tranexamsäure gezählt.

30 Die Mechanismen, die die Verweildauer der partikulären, vesikulären oder polymeren Bestandteile pharmazeutischer Zubereitungen bei kombinierter Anwendung mit den nichtsteroidalen Antirheumatika oder Thrombozytenaggregations-

hemmern bzw. deren Anreicherung und Verteilung in die Lymphknoten oder ins Knochenmark, beeinflussen, sind bisher nicht bekannt und können nur phänomenologisch beschrieben werden.

5

Die positiven Effekte durch die nichtsteroidalen Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmer lassen sich schon durch übliche therapeutische Dosierungen, z. B. D,L-mono-lysin-acetylsalicylat 10 mg/kg Körpergewicht i. v. erzielen.

10

Weiterhin zeichnet sich die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens einen partikulären, vesikulären oder polymeren Bestandteil in Kombination mit mindestens einem nichtsteroidalen Antirheumatikum und/oder Thrombozytenaggregationshemmer dadurch aus,

15

- daß der partikuläre, vesikuläre oder polymere Bestandteil ein Kontrastmittel enthält oder ein Kontrastmittel darstellt,
- daß das Kontrastmittel ein Röntgen-, Ultraschall- und/oder MR-Kontrastmittel und/oder ein Radio-Diagnostikum ist,
- daß das partikuläre, vesikuläre oder polymere Diagnostikum entweder Eisenoxidpartikel, Metallkolloide, Liposomen, Cavisomen, Niosomen, Solid-Lipid-Nanopartikel, Nanokapseln, Nanopellets, Nanosuspensionen, Nanopartikel, Mikroemulsionen, natürliche oder synthetische Polymere oder Polymer-Wirkstoffverbindungen umfaßt,
- 20 - daß die Polymer-Wirkstoffverbindungen Assoziate oder Konjugate von Polymeren mit Kontrastmitteln sind,

25

30

35

- daß das Diagnostikum magnetisch wirksame Eisenoxide umfaßt,
- 5 - daß das nichtsteroidale Antirheumatikum und/oder Thrombozytenaggregationshemmer entweder ein Derivat der Salicylsäure, ein Derivat der Anthranilsäuren oder deren Analoga, Anilide, Pyrazolin-5-one, Pyrazolidin-3,5-dione oder Arzneistoffe aus der Klasse der
- 10 Indolylessigsäure-Derivate, der Phenylessigsäure-Derivate oder der 2-Arylpropionsäure-Derivate enthält,
- daß das nichtsteroidale Antirheumatikum und/oder Thrombozytenaggregationshemmer entweder Salicylsäure, Salicylamid, Acetylsalicylsäure, D,L-Lysin-mono-acetylsalicylat, Ethenzamid, Mefenaminsäure, Flufenaminsäure, Nifluminsäure, Phenacetin, Paracetamol, Bucetin, Phenazon, Propylphenazon, Aminophenazon,
- 15 20 Noramidopyrin-methansulfonat-Natrium, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Bumadizon, Azapropazon, Indometacin, Diclofenac oder Naproxen enthält oder
- daß die Thrombocytenaggregationshemmer entweder Dextran, Dextransulfat, Carboxydextran, Heparin oder Heparinoide, aggregationshemmende Prostaglandine oder Stoffe aus der Klasse der Antifibrinolytika umfassen.
- 25 30 Alle o. g. aufgeführten Arzneistoffe werden seit Jahren therapeutisch genutzt und sind eingehend in der Literatur beschrieben.
- 35 Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung in der bildgebenden Diagnostik zur Darstellung der Gefäße, Lymphknoten und

des Knochenmarks und eine dadurch gekennzeichnete Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung, daß die nichtsteroidalen Antirheumatika und/oder Thrombozyten-aggregationshemmer vor oder zusammen mit der pharmazeutischen Zusammensetzung verabfolgt werden.

- Die Erfindung beschreibt somit eine neue Möglichkeit, nach intravenöser Injektion die Anreicherung und die Homogenität der Kontrastmittelverteilung von Partikeln, Vesikeln oder Polymeren in pharmazeutischen Zubereitungen in Lymphknoten zu verbessern, indem die partikulären, vesikulären oder polymeren Kontrastmittel kombiniert mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder der Thrombozyten-aggregationshemmer gegeben werden. Diese Kombination führt zudem zu einer Verlängerung der Verweildauer im Vasalraum (längere Bluthalbwertszeit), so daß auch die Anwendung als Kontrastmittel in der diagnostischen Darstellung des Gefäßsystems verbessert wird.
- Für die Verbesserung des diagnostischen Nutzens der Eisenoxide durch die verbesserte Anreicherung in den Lymphknoten oder die Verlängerung der Bluthalbwertszeit ist es dabei unerheblich, ob das nichtsteroidale Antirheumatum oder der Thrombozytenaggregationshemmer kurz vor der Kontrastmittelapplikation oder aber zusammen in einer pharmazeutische Zubereitung verabreicht wird. Erfindungsgemäß kann die Applikation auch in umgekehrter Reihenfolge erfolgen.
- Neben der Verbesserung der Bioverteilung der partikulären, vesikulären oder polymeren Kontrastmittel für die MR-Diagnostik in die Lymphknoten, kann die erfindungsgemäße Kombination mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmern auch für einen gezielten Arzneistofftransport in die Lymphknoten oder auch zum Knochenmark genutzt werden. Die Nachweisgrenze

z.B. der MR für Eisenoxid-Kontrastmittel liegt bei üblichen Geräteparametern im mikromolaren Bereich, der ohne Schwierigkeiten erreicht werden kann. Die Partikel können daher auch therapeutisch ausreichende Arzneistoffkonzentrationen bei der Verwendung als Trägersystem zu den Zielgeweben transportieren.

Da die Verwendung aller partikulären, vesikulären oder polymeren Arzneistoffträgersysteme, wie z. B. Liposomen, Niosomen, Cavisomen, Solid-Lipid-Nanopartikel, Nanokapseln oder prinzipiell Nanopartikel, durch die schnelle Aufnahme in die Leber und Milz limitiert ist, bietet die Möglichkeit der kombinierten Anwendung mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmern auch für diese Trägersysteme die Möglichkeit zu einer zielgerichteten Arzneistofffreigabe in Lymphknoten oder im Knochenmark zu gelangen. Die Verlängerung der Bluthalbwertszeit partikulärer, vesikulärer oder polymerer Trägersysteme durch die kombinierte Gabe mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Thrombozytenaggregationshemmern bietet darüber hinaus neue Möglichkeiten für das Design von Arzneiformen mit gesteuerter Wirkstofffreisetzung. Die Verwendung partikulärer, vesikulärer oder polymerer Trägersysteme ist für diese Anwendung durch die bisher i. A. sehr kurze Halbwertszeit im Blut (wenige Minuten) durch schnelle Elimination (Phagozytose) in die Makrophagen der Leber und Milz kaum nutzbar.

Das folgende Beispiel soll die Vorteile der erfindungsgemäßen Kombination erläutern, ohne einschränkend wirken zu wollen.

Als pharmazeutische Zubereitung wurden Eisenoxidpartikel gewählt, die z.Zt. in der klinischen Prüfung als MR-

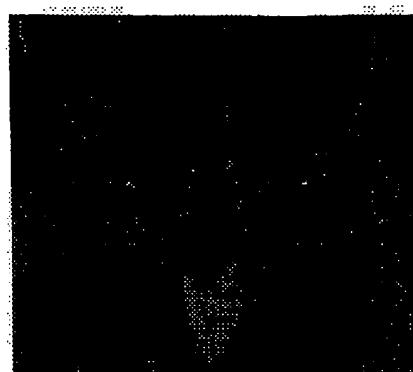
Kontrastmittel sind. Als nichtsteroidales Antirheumatisches Mittel wurde ein Salicylsäurederivat verwendet.

5 MR-Lymphographie in Kaninchen

Zur Induktion einer reaktiven Lymphknotenhyperplasie (gesunde Lymphknotenvergrößerung) wurden Hasenkaninchen (ca. 3 kg, Züchter Wulf, Königslutter, Deutschland) etwa 10 eine Woche vor der Applikation der Prüfkombinationen vorbehandelt. Zwei Wochen vor Versuchsbeginn wurde den Versuchstieren 3 x im Abstand von 2 Tagen je 0,5 ml einer sterilen Eigelbsuspension (Oxoid, Unipath Ltd, England) i.m. in den Oberschenkel und s.c. in die Flanke injiziert. Zur Narkose erhielten die Versuchstiere eine 15 intramuskuläre Injektion von 5 mg/kg Xylazine (Bayer AG, Leverkusen, Deutschland) und 50 mg/kg Ketaminhydrochlorid (Parke-Davis Co., Berlin, Deutschland). Als nichtsteroidales Antirheumatisches Mittel bzw. Thrombozytenaggregationshemmer wurde Azetylsalizylsäure (Aspisol, Bayer 20 AG, Leverkusen, Deutschland) gegeben.

Als Kontrastmittel wurden kleine Eisenoxide mit Dextranshülle verwendet (ZK 183.574, Schering AG Berlin), die in 25 einer Dosis von 0.1 mmol/kg i.v. als langsamer Bolus (2 ml/min) injiziert wurden. Die Ergebnisse zum Anreichungsverhalten dieses Kontrastmittels, daß sich in der vorklinischen Prüfung für die Anwendung in der MR-Lymphographie befindet, wurde dann mit Ergebnissen bei einer 30 Kombination mit Azetylsalizylsäure (10 mg/kg) verglichen. Die Azetylsalizylsäure wurde dabei als Vorapplikation (5 Minuten vor der Kontrastmittelgabe) oder als Mischung Azetylsalizylsäure/Eisenoxid gegeben.

Die Aufnahmen wurden 24 h nach Kontrastmittelapplikation
30 an einem Siemens Vision MR-Gerät angefertigt (1,5 T,
Kopfspule, SpinEcho TR/TE 2000/15).



ohne Azetylsalizylsäure



5

Vorapplikation von Azetylsalizylsäure



Mischung mit Azetylsalizylsäure

Abb. 2: Vergleich der Lymphknotenanreicherung/ Gefäßabbildung bei Hasenkaninchen eines Eisenoxids im Vergleich mit demselben Eisenoxid bei Vorapplikation von Azetylsalizylsäure bzw. bei gleichzeitiger Applikation von Azetylsalizylsäure (Mischung). Die Eisenoxiddosis betrug 0.1 mmol/kg (als Eisen) und die Azetylsalizylsäuredosis 10 mg/kg. Die Vorapplikation erfolgte 5 Minuten vor der Kontrastmittelapplikation. [Siemens Vision, 1,5 T, Kopfspule, SpinEcho TR/TE 2000/15, 24 h p.i.].

Im Vergleich zum Kontrollbild (Eisenoxid ohne Aspisol) zeigen die Aufnahmen nach Applikation einer Kombination mit Azetylsalizylsäure (Vorapplikation oder gleichzeitige

Applikation) eine stärkere Signalbeeinflussung der ilikalen Lymphknoten im Bereich der Bifurkation. Dabei ist nicht nur die absolute Signalbeeinflussung der Kombination NSAR/Eisenoxid verbessert sondern die Verteilung innerhalb des Lymphknotens ist zusätzlich homogener, was für die diagnostische Aussagekraft von entscheidender Bedeutung ist. Die Verlängerung der Bluthalbwertszeit wird in den Abbildungen besonders deutlich: Ohne Azetylsalizylsäure werden 24 h p.i. keine Gefäße abgebildet, da 5 kein Eisenoxid mehr zirkuliert. Demgegenüber bilden die beiden unteren Bilder (mit Azetylsalizylsäure) die Gefäße deutlich ab, was beweist, daß das Eisenoxid auch 24 h 10 p.i. noch zirkuliert.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein partikuläres, vesikuläres oder polymeres Diagnostikum in Kombination mit mindestens einem nichtsteroidalen Antirheumatikum und/oder Thrombozytenaggregationshemmer.
- 10 2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das partikuläre, vesikuläre oder polymere Diagnostikum ein Kontrastmittel enthält oder ein Kontrastmittel darstellt.
- 15 3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kontrastmittel ein Röntgen-, Ultraschall- und/oder MR-Kontrastmittel und/oder ein Radio-Diagnostikum ist.
- 20 4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das partikuläre, vesikuläre oder polymere Diagnostikum entweder Eisenoxidpartikel, Metallkolloide, Liposomen, Cavisomen, Niosomen, Solid-Lipid-Nanopartikel, Nanokapseln, Nanopellets, Nanosuspensionen, Nanopartikel, Mikroemulsionen, natürliche oder synthetische Polymere oder Polymer-Wirkstoffverbindungen umfaßt.
- 25 5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Diagnostikum magnetisch wirksame Eisenoxide umfaßt.
- 30 6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das

- nichtsteroidale Antirheumatikum und/oder Thrombozytenaggregationshemmer entweder ein Derivat der Salicylsäure, ein Derivat der Anthranilsäuren oder deren Analoga, Anilide, Pyrazolin-5-one, 5 Pyrazolidin-3,5-dione oder Arzneistoffe aus der Klasse der Indolylessigsäure-Derivate, der Phenylessigsäure-Derivate oder der 2-Arylpropionsäure-Derivate enthält.
- 10 7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das nichtsteroidale Antirheumatikum und/oder Thrombozytenaggregationshemmer entweder Salicylsäure, Salicylamid, Acetylsalicylsäure, D,L-Lysin-mono-acetylsalicylat, Ethenzamid, Mefenaminsäure, Flufenaminsäure, Nifluminsäure, Phenacetin, Paracetamol, Bucetin, Phenazon, Propylphenazon, Aminophenazon, Noramidopyrin-methansulfonat-Natrium, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Bumadizon, 15 Azapropazon, Indometacin, Diclofenac oder Naproxen enthält.
- 20 8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Thrombocytenaggregationshemmer entweder Dextran, Dextransulfat, Carboxydextran, Heparin oder Heparinoide, aggregationshemmende Prostaglandine oder Stoffe aus der Klasse der Antiofibrinolytika 25 umfassen.
- 30 9. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Darstellung der Gefäße, Lymphknoten und des Knochenmarks.
- 35 10. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die

nichtsteroidalen Antirheumatika und/oder Thrombozytenaggregationshemmer vor oder zusammen mit der pharmazeutischen Zusammensetzung verabfolgt werden.

5

11. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die nichtsteroidalen Antirheumatika und/oder Thrombozytenaggregationshemmer als Bestandteil der pharmazeutischen Zusammensetzung eingesetzt werden.

10

1/1

5



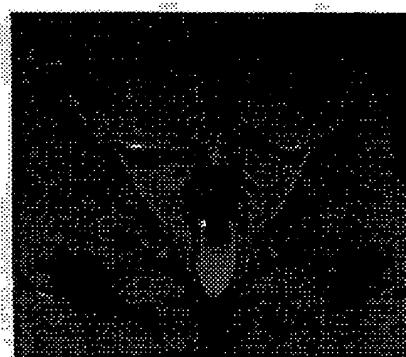
ohne Azetylsalizylsäure

Fig. 1a

10



Vorapplikation von Azetylsalizylsäure



Mischung mit Azetylsalizylsäure

15

Fig. 1b

Fig. 1c

Fig. 1a bis 1c

BEST AVAILABLE COPY

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 49/00, 31/60		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/52616 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. November 1998 (26.11.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/01288 (22) Internationales Anmeldedatum: 4. Mai 1998 (04.05.98)		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, HU, JP, KR, NO, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: 197 21 947.0 21. Mai 1997 (21.05.97) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): INSTITUT FÜR DIAGNOSTIKFORSCHUNG GMBH AN DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN [DE/DE]; Spandauer Damm 130, D-14050 Berlin (DE).		(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 1. April 1999 (01.04.99)	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): KRESSE, Mayk [DE/DE]; Joachim-Friedrich-Strasse 1, D-10711 Berlin (DE). PFEFFERER, Detlev [DE/DE]; Jörsstrasse 7, D-13505 Berlin (DE). LAWACZEK, Rüdiger [DE/DE]; Beyschlagstrasse 8 c, D-13503 Berlin (DE). WAGNER, Susanne [DE/DE]; (DE). TAUPITZ, Matthias [DE/DE]; Winterfeldstrasse 83, D-10781 Berlin (DE). MIYAZAWA, Tomoaki [JP/JP]; Nihon Schering KK, 6-64, Nishimigashara 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532 (JP).			
(74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Postdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).			
(54) Title: NONSTEROIDAL ANTIRHEUMATIC AGENTS OR THROMBOCYTE-AGGLUTINATION INHIBITORS TO IMPROVE REPRESENTATION OF VESSELS, LYMPH NODES AND BONE MARROW WITH PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING PARTICLES, VESICLES OF POLYMERS			
(54) Bezeichnung: NICHTSTEROIDALE ANTIRHEUMATIKA ODER THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER ZUR VERBESSERUNG DER GEFÄSS-, LYMPHKNOTEN- UND KNOCHENMARKDARSTELLUNG MIT PHARMAZEUTISCHEN ZUBEREITUNGEN, DIE PARTIKEL, VESIKEL ODER POLYMERE ENTHALTEN			
(57) Abstract			
The invention relates to a pharmaceutical preparation containing at least one particulate, vesicular or polymer diagnostic reagent combined with at least one nonsteroidal antirheumatic agent and/or thrombocyte-agglutination inhibitor. The invention also describes the possibility of improving the concentration and homogeneity of contrast media distribution of particles, vesicles or polymers in pharmaceutical preparations in lymph nodes by combining the particular vesicular or polymer contrast media with non steroidal antirheumatic agents or thrombocyte-agglutination inhibitors. This combination results in an extended residence time in the vascular area (longer blood half time period) so that the use thereof as contrast media in diagnostic representation of the vascular system is also improved. In order to improve the diagnostic value of iron oxides as a result of improved concentration in lymph nodes or extended blood half time periods, it makes little difference if the non-steroidal antirheumatic agent of the thrombocyte-agglutination inhibitor is administered shortly before applying the contrast medium or together with a pharmaceutical preparation. According to the invention, the application can occur in an inverse order.			
(57) Zusammenfassung			
Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein partikuläres, vesikuläres oder polymeres Diagnostikum in Kombination mit mindestens einem nichtsteroidalen Antirheumatikum und/oder Thrombozytenaggregationshemmer. Die Erfindung beschreibt somit eine neue Möglichkeit, nach intravenöser Injektion die Anreicherung und die Homogenität der Kontrastmittelverteilung von Partikeln, Vesikeln oder Polymeren in pharmazeutischen Zubereitungen in Lymphknoten zu verbessern, indem die partikulären versikulären oder polymeren Kontrastmittel kombiniert mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder der Thrombozyten-aggregationshemmer gegeben werden. Diese Kombination führt zudem zu einer Verlängerung der Verweildauer im Vasalraum (längere Bluthalbwertszeit), so dass auch die Anwendung als Kontrastmittel in der diagnostischen Darstellung des Gefäßsystems verbessert wird. Für die Verbesserung des diagnostischen Nutzens der Eisenoxide durch die verbesserte Anreicherung in den Lymphknoten oder die Verlängerung der Bluthalbwertszeit ist es dabei unerheblich, ob das nichtsteroidale Antirheumatikum oder der Thrombozytenaggregationshemmer kurz vor der Kontrastmittelapplikation oder aber zusammen in einer pharmazeutischen Zubereitung verabreicht wird. Erfindungsgemäß kann die Applikation auch in umgekehrter Reihenfolge erfolgen.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuzeeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 98/01288

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K49/00 A61K31/60

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 35429 A (SCHERING AG) 14 November 1996 see page 3 see claims ----	1-11
X	WO 96 09840 A (COCKBAIN JULIAN R M ; JACOBSEN ANNE (NO); STRANDE PER (NO); GUNDERS) 4 April 1996 see examples 1B-1D see examples 3,5,6 see figures 5,6 ----	1-6,8-11
Y	FR 2 350 102 A (BEECHAM GROUP LTD) 2 December 1977 see examples see claims ----	7
Y	FR 2 350 102 A (BEECHAM GROUP LTD) 2 December 1977 see examples see claims ----	1-11
X	----- -/-	1-8

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 1 February 1999	Date of mailing of the international search report 15/02/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Dullaart, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/DE 98/01288

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	POLETTE, A. ET AL: "Effect of vitamin E on acute iron load-potentiated aggregation, secretion calcium uptake and thromboxane biosynthesis in rat platelets" ATHEROSCLEROSIS, VOL. 96, NO. 2-3, PAGE(S) 171-9, 1992, XP002091826 see abstract see figure 1 see tables 2,3,5 see page 178 ---	1-6,8
Y	US 5 391 376 A (LONG JR DAVID M ET AL) 21 February 1995 see table XV ---	1-11
Y	WO 95 10306 A (ALLIANCE PHARMA) 20 April 1995 see example 2 see claim 11 see figures 2,4 ---	1-11
Y	EP 0 307 087 A (LONG DAVID M JR) 15 March 1989 see example 7 see claim 38 ---	1-11
X	SCHAFFER, BRADLEY K. ET AL: "MION-ASF: biokinetics of an MR receptor agent" MAGN. RESON. IMAGING, VOL. 11, NO. 3, PAGE(S) 411-17, 1993, XP002091827 see abstract see paragraph PREPARATION OF AGENTS see paragraph RESULTS ---	1-6,8-11
X	AUERBACH M ET AL: "Clinical use of the total dose intravenous infusion of iron dextran." J LAB CLIN MED, MAI 1988, VOL. 111, NO. 5, PAGE(S) 566-70, XP002091828 see page 567, left-hand column see table II ---	1-6,8
Y	SIDI Y. ET AL: "Platelet aggregation and adhesiveness in severe iron deficiency due to menorrhage" NEW ISTANBUL CONTRIBUTION TO CLINICAL SCIENCE, VOL. 12, NO. 2, PAGE(S) 161-165, 1978, XP002091829 see paragraph DISCUSSION ---	1-11
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. .tional Application No
PCT/DE 98/01288

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 129, Columbus, Ohio, US; abstract no. 92312, KRESSE, M. ET AL: "IV Iron oxides as contrast agents in magnetic resonance lymphography" XP002091830 see abstract	1-11
O,A	& FUTURE STRATEGIES DRUG DELIVERY PART. SYST., LECT. EUR. WORKSHOP PART. SYST., 1ST, MEETING DATE 1997, PAGES 63-69. EDITOR(S): DIEDERICHS, JULI E.;MUELLER, RAINER H. PUBLISHER: MEDPHARM SCIENTIFIC PUBLISHERS, STUTTGART, GERMANY., -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 98/01288

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-11 in part because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See Supplemental Sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE98/01288

Claims Nos.: 1-11 in part

In view of the large number of compounds which are theoretically defined in the independent Claims, the search had to be restricted for economic reasons. The search was restricted to substances supported by pharmacological data and/or to the compounds to which specific claim was laid and to the underlying idea of the present Application. (See Guidelines, Chapter III, Paragraph 2.3).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/DE 98/01288

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9635429	A 14-11-1996	DE 19518221 A			14-11-1996
		CA 2220052 A			14-11-1996
		EP 0831840 A			01-04-1998
		NO 975127 A			10-12-1997
WO 9609840	A 04-04-1996	AU 687093 B			19-02-1998
		AU 7702994 A			19-04-1996
		EP 0783325 A			16-07-1997
		JP 10506121 T			16-06-1998
		NO 971436 A			23-05-1997
FR 2350102	A 02-12-1977	GB 1518364 A			19-07-1978
		BE 854150 A			31-10-1977
		DE 2719525 A			24-11-1977
		JP 52134026 A			09-11-1977
		NL 7704897 A			08-11-1977
		US 4083951 A			11-04-1978
US 5391376	A 21-02-1995	US 5264220 A			23-11-1993
		US 5679394 A			21-10-1997
		AU 3071292 A			15-06-1993
		CA 2123486 A			27-05-1993
		EP 0612240 A			31-08-1994
		JP 7505127 T			08-06-1995
		WO 9309762 A			27-05-1993
WO 9510306	A 20-04-1995	US 5847009 A			08-12-1998
		AU 8016194 A			04-05-1995
EP 0307087	A 15-03-1989	US 4987154 A			22-01-1991
		AT 106722 T			15-06-1994
		AU 2051488 A			13-04-1989
		CA 1316820 A			27-04-1993
		DE 3850012 D			14-07-1994
		DE 3850012 T			19-01-1995
		ES 2056932 T			16-10-1994
		IE 64245 B			26-07-1995
		NO 179162 B			13-05-1996
		US 5847009 A			08-12-1998
		US 5284645 A			08-02-1994
		US 5077036 A			31-12-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01288

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K49/00 A61K31/60

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 35429 A (SCHERING AG) 14. November 1996 siehe Seite 3 siehe Ansprüche ---	1-11
X	WO 96 09840 A (COCKBAIN JULIAN R M ; JACOBSEN ANNE (NO); STRANDE PER (NO); GUNDERS) 4. April 1996 siehe Beispiele 1B-1D siehe Beispiele 3,5,6 siehe Abbildungen 5,6 ---	1-6,8-11
Y	FR 2 350 102 A (BEECHAM GROUP LTD) 2. Dezember 1977 siehe Beispiele siehe Ansprüche ---	7
X	---	1-11
	---	1-8
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

1. Februar 1999

15/02/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Dullaart, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In	nationales Aktenzeichen
PCT/DE 98/01288	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	POLETTE, A. ET AL: "Effect of vitamin E on acute iron load-potentiated aggregation, secretion calcium uptake and thromboxane biosynthesis in rat platelets" ATHEROSCLEROSIS, VOL. 96, NO. 2-3, PAGE(S) 171-9, 1992, XP002091826 siehe Zusammenfassung siehe Abbildung 1 siehe Tabellen 2,3,5 siehe Seite 178 ---	1-6,8
Y	US 5 391 376 A (LONG JR DAVID M ET AL) 21. Februar 1995 siehe Tabelle XV ---	1-11
Y	WO 95 10306 A (ALLIANCE PHARMA) 20. April 1995 siehe Beispiel 2 siehe Anspruch 11 siehe Abbildungen 2,4 ---	1-11
Y	EP 0 307 087 A (LONG DAVID M JR) 15. März 1989 siehe Beispiel 7 siehe Anspruch 38 ---	1-11
X	SCHAFFER, BRADLEY K. ET AL: "MION-ASF: biokinetics of an MR receptor agent" MAGN. RESON. IMAGING, VOL. 11, NO. 3, PAGE(S) 411-17, 1993, XP002091827 siehe Zusammenfassung siehe Absatz PREPARATION OF AGENTS siehe Absatz RESULTS ---	1-6,8-11
X	AUERBACH M ET AL: "Clinical use of the total dose intravenous infusion of iron dextran." J LAB CLIN MED, MAI 1988, VOL. 111, NO. 5, PAGE(S) 566-70, XP002091828 siehe Seite 567, linke Spalte siehe Tabelle II ---	1-6,8
Y	SIDI Y. ET AL: "Platelet aggregation and adhesiveness in severe iron deficiency due to menorrhage" NEW ISTANBUL CONTRIBUTION TO CLINICAL SCIENCE, VOL. 12, NO. 2, PAGE(S) 161-165, 1978, XP002091829 siehe Absatz DISCUSSION ---	1-11
		-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01288

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 129, Columbus, Ohio, US; abstract no. 92312, KRESSE, M. ET AL: "IV Iron oxides as contrast agents in magnetic resonance lymphography" XP002091830	1-11
O,A	siehe Zusammenfassung & FUTURE STRATEGIES DRUG DELIVERY PART. SYST., LECT. EUR. WORKSHOP PART. SYST., 1ST, MEETING DATE 1997, PAGES 63-69. EDITOR(S): DIEDERICHS, JULI E.;MUELLER, RAINER H. PUBLISHER: MEDPHARM SCIENTIFIC PUBLISHERS, STUTTGART, GERMANY., -----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

...internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01288

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche.Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr. 1-11 teilweise
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
Ansprüche Nr.: 1-11 teilweise	Wegen der grossen Zahl der Verbindungen, die in den unabhängigen Ansprüchen theoretisch definiert werden, musste die Recherche aus ökonomischen Gründen eingeschränkt werden. Die Recherche beschränkte sich auf die durch pharmakologische Daten gestützte Substanzen und/oder auf die spezifisch beanspruchte Verbindungen, sowie auf den unterliegenden Gedanke der vorliegenden Anmeldung. (Siehe Richtlinien, Kapitel III, Paragraph 2.3).

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01288

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9635429 A	14-11-1996	DE CA EP NO	19518221 A 2220052 A 0831840 A 975127 A	14-11-1996 14-11-1996 01-04-1998 10-12-1997
WO 9609840 A	04-04-1996	AU AU EP JP NO	687093 B 7702994 A 0783325 A 10506121 T 971436 A	19-02-1998 19-04-1996 16-07-1997 16-06-1998 23-05-1997
FR 2350102 A	02-12-1977	GB BE DE JP NL US	1518364 A 854150 A 2719525 A 52134026 A 7704897 A 4083951 A	19-07-1978 31-10-1977 24-11-1977 09-11-1977 08-11-1977 11-04-1978
US 5391376 A	21-02-1995	US US AU CA EP JP WO	5264220 A 5679394 A 3071292 A 2123486 A 0612240 A 7505127 T 9309762 A	23-11-1993 21-10-1997 15-06-1993 27-05-1993 31-08-1994 08-06-1995 27-05-1993
WO 9510306 A	20-04-1995	US AU	5847009 A 8016194 A	08-12-1998 04-05-1995
EP 0307087 A	15-03-1989	US AT AU CA DE DE ES IE NO US US US	4987154 A 106722 T 2051488 A 1316820 A 3850012 D 3850012 T 2056932 T 64245 B 179162 B 5847009 A 5284645 A 5077036 A	22-01-1991 15-06-1994 13-04-1989 27-04-1993 14-07-1994 19-01-1995 16-10-1994 26-07-1995 13-05-1996 08-12-1998 08-02-1994 31-12-1991